Lane Medical Library

Ueber

Paget's Krankheit.

(Mit einer Tafel.)

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BERN

VORGELEGT VON

ROLF LINDT

Arzt in Bern.

1895.

Auf Antrag des Herrn *Prof. Lesser* von der medicinischen Facultät zum Druck genehmigt.

BERN, den 13. Juni 1894.

Der Decan:
(sig.) *Strasser.*

Ueber Paget's Krankheit.

Aus der dermatologischen Klinik von Professor Dr. Lesser in Bern.

Nachdem Sir *James Paget* (vide Litteraturverzeichniss 1) im Jahre 1874 zum ersten Mal diese Krankheit beschrieben und 15 Fälle gesammelt hatte, wuchs die Zahl der Publicationen darüber langsam, so dass zur Zeit von *Wickham*'s eingehender Monographie (2) im Jahre 1890 ungefähr 50 Fälle bekannt waren, die meisten aus England und Amerika, weniger aus Frankreich, noch weniger aus Deutschland. Seither wurden z. B. weitere Fälle beobachtet durch *Couillaud* und *Darier* (3), *Dubois-Havenith* (4), *Bowlly* (5), *Macallun* (6), *O'Neill Henry* (7), *Karg* (8). *Tarnowshy* (9) und *Pick* (10). Unter diesen Fällen war die Krankheit in dem von *Couillaud* und *Darier* beschriebenen am Scrotum localisirt, wie in dem Falle von *Rod. Crocker* (11), in den Fällen von *Tarnowsky* und *Pick* war der Penis afficirt, sonst war der Sitz stets die Mammilla und Umgebung bei Frauen, im Falle *R. Forrest*'s (12) bei einem Mann, ausser in 2 nicht sicheren Fällen von *Brocq* und *Morris* mit Localisation am Rücken.

Paget, dessen Fälle lauter Frauen von über 40 Jahren betrafen, hebt hervor, dass chronische Affectionen der Haut der Brustwarze und des Warzenhofes sehr oft von Krebs der Mamma gefolgt seien. Er sah die Erkrankung immer an der Haut der Warze und des Warzenhofes auftreten, meist als geröthete, gereizte, fein granulirte Stelle, die reichlich klare schleimige Flüssigkeit absondert. Die afficirte Partie war der Sitz heftigen Juckens und Beissens. Das Allgemeinbefinden war nicht stark gestört. In einzelnen Fällen erschien *Paget* die Affection der Haut unter dem Bilde eines gewöhnlichen chronischen Ekzems mit Bläschen-, Schuppen- und Krustenbildung und stetem Nässen, in andern schien sie ihm wegen der Trockenheit, der Bildung weisser Schuppen und der langsamen Desquamation einer Psoriasis zu gleichen. Unter diesen beiden Formen sah er sie mit grosscyclischen Rändern weit über den Warzenhof sich ausdehnen.

„Ich bemerkte in keinem meiner Fälle, dass die Eruption verschieden sei von dem, was man in dermatologischen Handbüchern hätte beschreiben können als chronisches Ekzem, als Psoriasis oder unter einem andern Namen.“

Paget gibt nun an, dass in den Fällen, welche er gut verfolgen konnte, sich immer nach 1—2 Jahren ein Krebs der Mamma entwickelt habe. Dieser sei stets unweit der erkrankten Haut in der Drüse aufgetreten, getrennt von ersterer durch eine Brücke scheinbar gesunden Gewebes. Die Hautaffection, die durch keine locale Behandlung zu beeinflussen war, bestand nach dem Auftreten des Krebses fort. Der Krebs bot keinen besondern Charakter dar und einen verschieden raschen Verlauf mit Recidiv nach Amputation der Brust.

„Der springende Punkt ist das an dieser Stelle häufige Auftreten eines Krebses nach einer chronischen Affection der Haut, so dass man eine Beziehung zwischen diesen beiden Arten der Erkrankung vermuthen darf.“

Paget zieht dann eine Parallele mit dem Auftreten von Carcinom an andern Stellen nach chronischer Irritation, so an der Unterlippe, der Zunge und nach einem Falle von andauernder Ulceration am Penis (welche Erkrankung vielleicht nach unserer gegenwärtigen Kenntniss der Affection ein Fall von Paget-Disease war). Schliesslich frägt *Paget*, ob nicht bei jedem Individuum, das eine solche oberflächliche Hautaffection darbiete, die Exstirpation des Erkrankten angezeigt sei?

In der medicinisch-chirurgischen Gesellschaft Londons äusserte sich *Paget* 1877 nochmals: „Jede chronische Entzündung der Haut der Mamma kann von Brustdrüsenkrebs gefolgt sein.“ Bei einzelnen seiner Fälle habe er nur eine excoriirte Fläche ohne besondere Charaktere constatiren können.

Die klinischen Charaktere der Krankheit, welche *Paget* aufgestellt hatte, wurden durch die folgenden Beobachtungen von *Butlin* (13 und 14), *Savory* (15) und *G. Lawson* (16) nicht weiter präcisirt. *Morris* (17 und 18) beschrieb dann 1880 bei seinem Fall den leicht erhabenen Rand, der die feuchte rothe Hautstelle an der Warze umgab. Während die Warze sich langsam retrahirte, entstand an ihrer Stelle eine eitrig belegte Ulceration mit hartem granulirtem Grund. Die purpurrothe feuchte Fläche um die Ulceration herum zeigte stellenweise die Tendenz, sich wieder mit

Epidermis zu bedecken. Die Affection breitete sich über den Warzenhof auf die Umgebung aus. Trotz Amputation der Brust trat nach 2 Jahren Exitus an allgemeiner Carcinose des Peritoneums und der Leber ein und in der Narbe der excidirten Brust fand sich ein Recidiv. Auch in einem zweiten Falle von *Morris* führte allgemeine Carcinose zum Exitus.

1882 suchte *Mac Call Anderson* zum ersten Mal die klinischen Symptome der Affection zusammenzustellen und differentialdiagnostisch gegenüber einem gewöhnlichen chronischen Ekzem zu verwenden (19): Während das Ekzem gewöhnlich während der Schwangerschaft oder der Lactation auftrete, beginne *Paget*'s Krankheit meist erst nach der Menopause. Nach Ablösung der Krusten sei die afficirte Fläche bei Paget-Disease viel röther als beim Ekzem und granulirt, was beim Ekzem nicht vorkomme. Der Rand sei scharf abfallend im Gegensatz zum Ekzem. Die oberflächliche Induration, die bei *Paget*'s Krankheit stets vorhanden ist, fehle beim Ekzem. Dieses sei heilbar, jene widerstehe jeder nicht operativen Behandlung. *Duhring* (20) sieht die Krankheit auch als Affection sui generis an, von welcher Auffassung *Brocq* 1883, der erste französische Forscher, der sich damit befasst, nicht überzeugt ist, welcher er sich aber 3 Jahre später doch anschliesst (21). Einen Fortschritt in der Kenntniss der Paget-Disease bedeutet dann 1888 *Crocker*'s Beobachtung eines sichern Falles am Scrotum. Die Beschreibungen der Fälle *Vidal- Wickham*'s, *Lailler-Girorde- Wickham*'s und *Hallopeau- Wickham*'s ergänzten das Bild der Krankheit (2). So wurde festgestellt, dass die Affection über 2 Jahrzehnte bestehen und dass sie beidseitig auftreten kann. Jahrelang können die Charaktere ziemlich unbestimmter Natur sein und nur in der Bildung von mit Schuppen und Krusten bedeckter Herde bestehen. Entfernt man die Schuppen, so bilden sie sich immer wieder. Diese Forscher beobachteten auch zum ersten Mal das Auftreten neuer Herde in der scheinbar gesunden Haut der Nachbarschaft der zuerst erkrankten Partie.

Darier (22) führt dann eine Unterscheidung ein zwischen oberflächlich excoriirten Stellen, einem ersten Grad der Krankheit, zwischen stärker ulcerirten, einem zweiten Grad, und zwischen mit trockener Epidermis wieder bedeckten, relativ vernarbten Stellen. An der Grenze der Affection beschreibt *Vidal* einen Kranz sehr feiner Schüppchen von nur ca. $^1/_2$ mm Dicke.

Alle diese Beobachtungen vereinigt schliesslich *Wickham* in seiner Monographie zu einem klinischen Krankheitsbild, das in der Folge keine wesentlichen Veränderungen mehr erfahren hat und das ich hier kurz wiedergeben will:

Die Affection beginnt an der Brust immer an der Warze mit der Bildung einer Kruste oder körnigen Concretion. Diese Kruste ist schwer zu entfernen und bildet sich immer wieder. So kann die Krankheit Jahre dauern ohne Belästigung, oder schon früh von Jucken und Brennen begleitet sein. Die Epidermis bleibt oft lange von normalem Aussehen oder ist geröthet, dann wird sie excoriirt. Bisweilen tritt die Ulceration in Form einer nässenden Spalte auf, die oft vernarbt und wieder aufbricht. An andern Körperstellen bildet sich im Beginn ein rother, schuppender Fleck mit leicht erhabenem Rand. Nach und nach dehnt sich die Affection progressiv excentrisch aus, excoriirt, nässt, bedeckt sich mit Krusten, oft entsteht eine centrale granulirende Ulceration oder in der Tiefe ein Krebsknoten. Die afficirte rothe Fläche ist scharf begrenzt, der Rand polycyclisch nach aussen convex, oft ganz wenig erhaben und einen blassen, rosarothen Wulst bildend. An einzelnen Stellen läuft um denselben herum ein feiner Kragen ganz kleiner Schüppchen. Die Warze zeigt stets früher oder später Tendenz zur Retraction. Die rothe, erodirte Fläche ist glänzend, feinhöckerig, sammtartig, nässt und bedeckt sich stellenweise mit Schuppen und Krusten und blutet leicht. Manchmal wiegt die Ulceration, manchmal die Schuppenbildung vor. Die Peripherie ist meist blasser, weniger ulcerirt. Ueberall wechseln auf der ergriffenen Parthie in unregelmässiger Weise oberflächlich excoriirte Stellen, die nur die Hornschicht verloren haben und lebhaft roth, fein gekörnt erscheinen (erster Grad), ab mit dunkler rothen, stärker nässenden (zweiter Grad) und wirklicher Ulceration. Auf den erodirten und ulcerirten Parthieen finden sich zahlreich unregelmässige Inseln von rosarother Farbe, mit scharfem Rand, die von fester Epidermis bedeckt sind und besonders durch ihre Trockenheit auffallen. Meist sieht man auch zahlreiche Teleangiektasieen. Die afficirte Parthie lässt eine ganz oberflächliche Induration erkennen, ist aber auf der Unterlage völlig verschieblich. In den frühern Stadien fehlt noch die Schwellung der Lymphdrüsen und Lymphstränge. Die subjectiven Symptome bestehen in Schmerzen bei der Berührung der erkrankten Parthie, in Jucken und Brennen

und in einzelnen Fällen auch in Intercostalneuralgieen auf der kranken Seite. Wie schon bemerkt, schliesst sich immer früher oder später eine krebsartige Neubildung an die oberflächliche Hautaffection an, „mehr ein natürliches Entwicklungsstadium der Krankheit, als eine Complication darstellend". Da der Krebs oft sehr spät sich entwickelt, ist er zur Diagnose der Affection nicht nothwendig. Wahrscheinlich geht dem Krebs immer eine lange Dauer der Hautaffection voraus. Der Krebs kann von der Oberfläche ausgehen, meist in der Warzengegend, im Centrum des Herdes, unter dem Bilde einer unregelmässigen, tiefer greifenden Ulceration mit wucherndem, stark indurirtem Grund. Oder es tritt in der Tiefe, in der Brustdrüse, an beliebiger Stelle ein Krebsknoten auf, dem ein specieller Charakter fehlt.

Bisweilen beobachtet man in der Nachbarschaft des ursprünglichen Herdes neue Herde in der scheinbar gesunden Haut. Der zeitliche Verlauf der Krankheit ist ein verschieden rascher, aber immer von chronischem Charakter. Manchmal treten Stillstände in der Ausbreitung ein. Nach der operativen Entfernung des sichtlich Erkrankten stellten sich wiederholt Recidive ein. Das Allgemeinbefinden bleibt gewöhnlich lange Zeit gut, doch erfolgte in mehreren Fällen später doch Exitus an allgemeiner Carcinose.

Nachdem wir diese Facta vorausgeschickt, können wir nun zur klinischen Betrachtung des Falles der Berner dermatologischen Klinik übergehen, bei dem die Affection ebenfalls die Mammilla und ihre Umgebung betrifft.

Die Anamnese ergab folgende Daten: Die 71jährige Patientin, Frau H. G., eine Bauersfrau aus guten Verhältnissen, war früher stets gesund, etwas Rheumatismus abgerechnet. Sie hat zweimal geboren und die Kinder selbst gestillt.

Vor circa 10 Jahren habe die gegenwärtige Affection mit einem rothen Flecken an der linken Brustwarze begonnen, der sich langsam ausdehnte und vor etwa 6 Jahren nässende Beschaffenheit annahm. Eine eigentliche Behandlung fand nicht statt. Im Laufe der Jahre ergriff der Process fast die ganze linke Brusthälfte und war von Brennen und Reissen begleitet, wogegen eine vom Arzte verabfolgte Salbe gute Dienste leistete. Das Allgemeinbefinden der Patientin war dabei nicht wesentlich gestört. Tumoren sollen in der Familie nicht vorgekommen sein. Keine Anhaltspunkte für Lues.

Der Status praesens bei Eintritt der Patientin in das Spital am 9. März 1893 war folgender:

Die Patientin ist ziemlich mager, aber nicht kachektisch aussehend.

Auf der linken Brusthälfte die Haut in der Ausdehnung von etwa 3 Handflächen ergriffen. Die Affection greift bis zur linken Axillarlinie nach hinten, nach unten bis zum Rippenbogen, nach rechts über die Mittellinie bis zur rechten Mamma, nach oben bis zur dritten Rippe. Die Grenzen des Herdes sind scharfe, zeigen überall nach aussen convexe Linien. Im Centrum des Herdes Vernarbung; die Narbe glänzend, glatt, zeigt zahlreiche Teleangiektasieen. Die Brustwarze ist eingezogen, an der Stelle derselben nur noch eine ganz kleine Erhebung; vom Warzenhof nichts zu sehen. An den peripheren Theilen des Herdes, besonders nach aussen und unten, zahlreiche kleinere und grössere erodirte Stellen, an denen feinkörnige rothe oder röthlichgelbe nässende Flächen zu Tage treten. Die Form der nässenden Flächen sieht ganz unregelmässig, landkartenartig aus. Die Epidermis dazwischen stark gequollen, weiss erscheinend. Dieselbe lässt sich zum Theil mit Watte abreiben. Nach oben und innen ist die Maceration der Epidermis nicht vorhanden. Ein Theil des innern und obern Randes ist vernarbt und zeigt zahlreiche Teleangiektasieen. An einzelnen Stellen bietet der Rand eine etwas stärkere Infiltration dar in Form eines kleinen Walles. Nach der Achselhöhle zu sind einzelne kleine, rothe infiltrirte Herde in die normale Haut eingesprengt. Die Haut der ganzen ergriffenen Stelle zeigt eine mässige, nicht tiefgehende Infiltration.

Dicht hinter dem Pectoralisrand zwei mandelgrosse, nicht empfindliche, harte Lymphdrüsen. Innere Organe normal; keine sonstigen Drüsenschwellungen. An der übrigen Haut keine sonstigen Veränderungen. Die Diagnose wurde auf Paget-Disease gestellt.

Die Behandlung bestand im Verband mit Liqu. Alumin. acet.

20. März. Affection unverändert.

24. März. Am untern Rande der Affection zeigt sich in einem 3 cm breiten Streifen eine Eruption von zahlreichen kleinen Pusteln, die zum Theil eröffnet sind und sich in kleine flache Geschwürchen umgewandelt haben. Einzelne zerstreute Pusteln finden sich bis gegen den Nabel hin. Am untern Rande der Affection wird zum Zwecke mikroskopischer Untersuchung ein Stückchen excidirt.

28. März. Die ganze afficirte Stelle zeigt ein stark macerirtes Aussehen. Die Epidermis hat sich bis auf den centralen Theil überall abgestossen, auch innen oben an jener Stelle, wo der Uebergang in die normale Haut unmerklich gewesen war und an eine Heilung denken liess. Die scharfe Grenze hat sich nach allen Seiten, besonders nach unten, sehr verwischt infolge Auftretens von kleinen Pusteln und Geschwürchen, die bei ihrer Ausbreitung ganz den Charakter der übrigen Affection angenommen haben. Eine Progression der ursprünglichen Affection ist somit nach allen Seiten constatirbar, und zwar betragen die Durchmesser gegenwärtig von der Axilla über die Mamma 33 cm, von der 2. Rippe etwas schräg nach dem untern Rand des Rippenbogens 22 cm.

Die Axillardrüsen bis zu Baumnussgrösse deutlich vergrössert. Das Allgemeinbefinden ist nicht verändert.

18. April. Die afficirte Fläche ist unter Behandlung mit der seit einiger Zeit anstatt des Liqu. Alumin. angewandten Zinkpaste reizloser, blassroth geworden, nässt nur noch wenig im Centrum. Die Pusteln und Geschwürchen an den Grenzen sind verschwunden. Ein Versuch mit Theerzinkpaste hatte eine leichte Reizung der Affection zur Folge und wurde daher wieder aufgegeben.

27. April. In letzter Zeit keine Veränderung mehr. Noch eine kleine Stelle nach unten innen von der Mammilla nässt etwas, alles übrige ist trocken, überhäutet, zeigt aber noch in aller Deutlichkeit die Ausdehnung der Affection.

Die Patientin wird auf ihren Wunsch entlassen mit der Weisung, sich öfter zu zeigen.

Am 18. Mai tritt die Patientin wieder in das Spital ein zur klinischen Demonstration. Eine merkliche Ausbreitung der Affection hat nicht stattgefunden. Die erkrankte Parthie zeigt stellenweise Krustenbildung mit Nässen. Patientin soll seit gestern heftiges Brennen verspürt haben. Vorläufig wieder Umschläge mit 0,5 % Liq. Alum. acet.

20. Mai. Angeblich sehr starkes Brennen. Statt Umschlägen Zinkpaste.

21. Mai. Brennen noch stark. Eisblase.

22. Mai. Brennen geringer. Eisblase fortgesetzt.

24. Mai. Befinden besser. Noch mässiges Brennen und Stechen. Eisblase fortgelassen. Patientin steht auf.

26. Mai. Die Ueberhäutung macht gute Fortschritte. Die subjectiven Beschwerden sind gering. Ein probeweise versuchter Verband mit Ol. Olivarum wird sehr gut ertragen.

1. Juni. Patientin wird wieder entlassen. Fast keine Borken mehr. Ueberall gute Ueberhäutung. Die Patientin soll zu Hause abwechselnd Verband mit Zinkpaste und Olivenöl machen.

Ende August sah ich die Patientin wieder. Die Affection hatte sich nicht sichtlich weiter ausgebreitet. Der grösste Theil der afficirten Parthie hatte sich überhäutet, die Haut war gespannt, trocken, glänzend, dünn und von blassrother Farbe. Dazwischen zeigten sich überall zerstreut unregelmässige, landkartenförmige, erodirte Stellen von verschiedener Grösse, die nässten und theils von Borken bedeckt waren. In der Axilla baumnussgrosse harte Lymphdrüsen. Die Patientin klagte über sehr starkes Brennen und Reissen, das durch die erwähnten Verbände etwas gemildert wurde. Bei warmem Wetter seien die Beschwerden grösser. Nach Angabe der Patientin finde ein steter und ziemlich rascher Wechsel zwischen Ueberhäutung, scheinbarer Vernarbung und anderseits erneuter Erosion statt.

Das Allgemeinbefinden der Patientin war ein relativ gutes, das Aussehen absolut nicht kachektisch.

Auch in unserm Falle zeigt sich wieder, wie in der Mehrzahl der Fälle, der chronische Verlauf der Affection und die geringe Betheiligung des Allgemeinbefindens.

Der Beginn der Krankheit fällt, wie gewöhnlich, in das vorgerückte Alter und zwar nach der Anamnese in den Anfang der 60er Jahre der Patientin. Es ist aber bei dem schleichenden Auftreten der Affection nicht unwahrscheinlich, dass die Patientin die ersten Symptome eine Zeit lang übersehen hat. *Wickham* erwähnt unter 23 Fällen 2, bei welchen die Krankheit erst zwischen 60 und 70 Jahren manifest wurde, und 11, bei denen sie zwischen 50 und 60 Jahren ausbrach. Sonderbarer Weise überwiegen unter den von *Wickham* zusammengestellten Fällen die Erkrankungen der rechten Brust auffallend, 10 von 15 der Fälle, bei denen eine Angabe darüber besteht. Bei der geringen Anzahl der Fälle ist es natürlich nicht möglich, daraus einen Schluss zu ziehen, und es ist ja auch recht unwahrscheinlich, dass ein solcher Unterschied in der Betheiligung der beiden Seiten besteht.

Wie an der Brust stets, begann die Affection auch in unserem Falle an der Brustwarze und griff von dort excentrisch, langsam, stetig um sich. Sie erschien der Patientin erst nur als kleine Röthung, erst nach längerer Zeit begann dann stärkeres Nässen und eine zunehmende Retraction der Warze.

Als weitere Kriterien finden wir:

1. Die scharfe Begrenzung, die nur nach oben innen weniger ausgesprochen ist.
2. Die nach aussen convexen, oft deutlich polycyclischen Grenzlinien.
3. Die leichte Erhabenheit des Randes an manchen Stellen.
4. Die unregelmässig gestalteten, rothen, erodirten Stellen, die nässen, bisweilen mit Borken bedeckt sind und wie feinkörnig aussehen.
5. Die frische Bedeckung anderer Parthieen durch trockene, glatte, gespannte Epidermis, deren Epithel sich zum Theil leicht abreiben lässt (îles épidermisées).
6. Das Vorhandensein von Teleangiektasieen.
7. Die oberflächliche Infiltration der afficirten Parthie.
8. Die kleinen infiltrirten Inselchen in der gesunden Haut gegen die Axilla zu.
9. Das Vorhandensein geschwollener harter Lymphdrüsen.

Nehmen wir dazu noch die subjectiven Beschwerden, das Jucken und Brennen, die zwar relativ spät aufgetreten sind, aber bald einen hohen Grad erreichten, und die Hartnäckigkeit der Affection, so ist das klinische Bild von *Paget*'s Krankheit ein vollständiges.

Da die Affection in unserem Falle schon eine so gewaltige Ausdehnung erreicht hatte, war leider besonders auch bei dem hohen Alter der Patientin an eine operative Behandlung nicht mehr zu denken. Die Therapie war daher eine rein symptomatische und hatte auch in soweit einen Erfolg aufzuweisen, als unter der Anwendung von Zinkpaste die Ueberhäutung doch wesentliche Fortschritte machte. Auch die subjectiven Beschwerden der Patientin wurden durch diese Behandlung, sowie durch die Verbände mit Ol. Olivarum sehr gemildert.

Bevor ich nun übergehe zur Beschreibung der Befunde, welche die mikroskopische Untersuchung des excidirten Hautstückes unseres

Falles ergeben hat, werde ich wieder in Kürze die früheren pathologisch-anatomischen Untersuchungsresultate durchgehen.

Der ersten klinischen Beschreibung der uns beschäftigenden Krankheit ging schon 2 Jahre voraus eine pathologisch-anatomische Beschreibung einer chronisch destructiven Entzündung der Brustwarze durch den Amerikaner *Porter* (23), eine Beschreibung, welche sich wohl auf einen Fall von Paget-Disease bezieht: die Epidermis ist verdickt, die Papillen vergrössert, das Unterhautzellgewebe kleinzellig infiltrirt, einzelne Milchgänge von Epithelmassen erfüllt und Krebsknötchen in ihrer Nähe, die Brustwarze ist zerstört.

Leider fehlen mikroskopische Aufschlüsse über die von *Paget* im Jahre 1874 zusammengestellten 15 Fälle. Dagegen hebt *Butlin* (13 und 14) in seinen Fällen schon eine Wucherung der Epithelzellen, besonders in den Drüsengängen hervor, die ihm eine Aehnlichkeit mit der bei der Bildung von Tumoren beobachteten zu haben schien, und beschreibt eine kleinzellige Infiltration der Cutis. Er beobachtet auch, wie die Epidermis Verlängerungen in die Cutis sendet, bemerkt Epithelperlenbildungen und hauptsächlich grosse Zellen mit körnigem Protoplasma und grossen, gut begrenzten Kernen. Durch Anhäufung dieser Zellen in den Drüsengängen, denn nur dort beschreibt er sie, platzten die Wände und diese Zellen infiltriren die Cutis und führen zu Carcinombildung.

Thin, dem auch die plötzliche Verdickung der Epidermis am Rande der Affection auffiel, studirt die Veränderungen im Rete Malpighi genauer, die je nach dem Punkte verschieden hochgradig sind, und gibt Zeichnungen von grossen hellen Zellen mit grossem Kern, der bisweilen untergegangen ist (24 bis 26). Es sind nach seinen Bildern die nämlichen Zellen, welche alle spätern Untersucher beschäftigten und auf deren Beschreibungen und Deutungen wir zurückkommen werden. Der Kürze wegen werden wir sie oft nur als Paget-Zellen bezeichnen. *Thin*'s Beobachtungen über die Veränderungen der Cutis und den Ausgangspunkt des Krebses stimmen überein mit denen von *Butlin*. *Schweinitz* 1884 entdeckt dann auch in den Lymphspalten des Bindegewebes Epithelzellennester (27).

Duhring und *Wile* sehen durch die Affection bisweilen so weitgehende Zerstörungen des Rete hervorgebracht, dass die Papillen frei liegen; stellenweise sind die Veränderungen weniger ausgesprochen und besonders durch jene grossen runden Zellen bedingt (28).

Ganz besonders aber richtete die Aufmerksamkeit auf diese Zellen, die oft eine doppelt contourirte Membran zeigen, die Untersuchung *Darier*'s im Jahre 1889 (22), der erklärt: „Die Anwesenheit dieser Körper in den Schuppen ist charakteristisch für die Paget-Disease und man findet nichts ähnliches in den Affectionen, die mit ihr verwechselt werden können." *Darier*, der in allen Schichten der Epidermis und selbst in geringer Zahl in der Cutis solche Zellen wahrnimmt, deutet sie als Parasiten, und zwar als Coccidien, und glaubt auch niedrige Entwicklungsstufen derselben gesehen zu haben. Diese Deutung rief eine lebhafte Discussion wach, mit der wir uns später eingehender zu befassen haben. *Darier* führt auch eine Unterscheidung der Stadien der Affection ein, wobei im ersten die normale Structur der Epidermis zwar durch die Anwesenheit von Pagetzellen gestört ist, aber noch sämmtliche Schichten der Epidermis erhalten sind. Als zweites Stadium bezeichnet er viel hochgradigere Veränderungen: die Hornschicht und ein Theil des Rete sind verloren gegangen, so dass nur noch wenige Epidermisschichten, die zahlreiche Pagetzellen und Leukocyten enthalten, unter einer Kruste von Detritus und Eiterkörperchen liegen; oft liegen sogar die Papillen frei. Die grosse Zahl der Pagetzellen lässt die Epidermis wie durchlöchert erscheinen. Sehr zahlreich sind die Pagetzellen auch an den Mündungen der Drüsengänge und in den Talgdrüsen, deren Epithel gewuchert ist. *Darier* erwähnt auch den Schwund der Papillarerhebungen an manchen Stellen. Den früher beschriebenen Veränderungen der Cutis fügt *Darier* noch die Dilatation der Gefässe bei, die kleinzellige perivasculäre Infiltration und die stellenweise mehr oder weniger deutliche Sklerose des Bindegewebes. Die Grenze zwischen Epidermis und Cutis ist dann nach *Wickham* (2) an einzelnen Stellen verwischt, besonders an den Interpapillarfortsätzen, in denen Epithelzellen ohne Riffen mit grossen, stark gefärbten Kernen auftreten, die an maligne Degeneration erinnern und stellenweise die Cutis infiltriren. Die Interpapillarfortsätze können ihre Begrenzung durchbrechen und schliesslich zu Krebszellnestern sich umwandeln. Bei der Untersuchung des Gewebes an der Stelle der stärksten Ulceration findet *Wickham* typischen, alveolären Krebs, der vom Oberflächenepithel ausgeht. Zwischen den Carcinomzellen sieht er Elemente, welche *Darier*'s Parasiten niedriger Stufe gleichen. In andern Fällen wieder ging das Carcinom von dem gewucherten Epithel der

Drüsen und Drüsengänge aus. Im Centrum der ab und zu vorhandenen Epithelperlen fand er meist eine deutliche Pagetzelle. Bisweilen erschien die Epidermis bis auf ganz wenige Pagetzellen normal, die Cutis darunter aber zeigte starke Sklerose, Infiltration und oft Schwund der Papillen. Diese Parthieen betrachtet *Wickham* als regenerirte, neu mit Epidermis bedeckte, die aber wieder erkranken können.

Karg gelang es dann 1891, die directe Abschnürung der Krebsalveolen von eingewucherten Epithelzapfen zu beobachten (8). Alle diese Autoren sahen verschiedene Stadien der Affection neben einander, oft nur in ganz kleinen Inseln. Die Untersuchungen von Lymphdrüsen und andern Metastasen ergaben nie vom gewöhnlichen Carcinom abweichende Resultate.

Auch bei unserem Falle zeigte sich, dass den makroskopischen Unterschieden, der oberflächlichen oder tiefern Erosion oder neuen Epidermisation, im mikroskopischen Bilde schon bei schwacher Vergrösserung wesentliche Differenzen entsprechen. Dabei ist zu bemerken, dass natürliche Uebergänge vorhanden sind und dass verschiedene Stadien der Krankheit oft sehr nahe bei einander sich finden, so dass in einem Gesichtsfeld verschiedene Bilder sich zeigen können.

An den Stellen, welche die geringsten Veränderungen bieten, ist es vor allem die grössere Dicke der Malpighi'schen Schicht, welche auffällt, dann die Verlängerung und oft auch Verbreiterung und Unregelmässigkeit der Interpapillarfortsätze, die bald als lange stumpfe oder spitze Zapfen, bald als Keile oder wurzelförmig vordringen. Die Papillen dazwischen sind dadurch dann auch verlängert und meist durch seitliche Einengung zu schmalen Zungen umgewandelt. Daneben finden sich auch wieder Papillen und Interpapillarfortsätze von normaler Grösse.

Der Bau der Epidermis erscheint nicht so regelmässig als in der Norm. Es ist dies die Folge der Anwesenheit zahlreicher heller, grosser, runder Zellen, die meist einen dunkeln Kern umschliessen und oft doppelt contourirt sind. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass es die nämlichen Gebilde sind, welche schon *Butlin*, sicher *Thin* auffielen. Diese hellen Zellen sind meist in den tiefern Schichten der Epidermis am zahlreichsten, in der Hornschicht am seltensten und erscheinen dort abgeplattet. Bei schwacher Vergrösserung macht die Epidermis, da wo die Affection stärker

ausgesprochen ist, den Eindruck, als sei sie von zahlreichen Lücken durchbrochen, in denen jene Zellen liegen, ein Bild, welches ja schon den frühern Beobachtern aufgefallen ist. An Stellen, an denen die normalen Epidermiszellen vorherrschen, erscheint die Epidermis wenig verändert, mit der zunehmenden Zahl der Pagetzellen aber wird auch das normale Bild verwischter, besonders bei Confluenz mehrerer benachbarter Pagetzellen. Zwischen den verschiedenen Zellen der Epidermis erblickt man vereinzelte Leukocyten. Die Grenze zwischen Epidermis und Cutis bleibt in diesem Stadium noch deutlich sichtbar.

An manchen Stellen ist die Hornschicht blättrig, einzelne Lagen gelockert. Löst sich die Hornschicht los und mit ihr ein mehr oder weniger tiefer Theil der Malpighi'schen Schicht, so entsteht das Bild, welches die erodirten und ulcerirten Stellen der Affection bieten. An den wenigen Punkten unserer Präparate, welche dieses Stadium zeigen (zweiter Grad der Krankheit nach *Wickham)* ist die Basalschicht der Epidermis noch erhalten, Darüber finden wir polygonale und rundliche Zellen, an denen die Riffe oft nicht sichtbar sind (wie sie *Wickham* schon beschrieb), dann wenige Riffzellen und sehr viele Pagetzellen, deren Kerne zum Theil verschwunden (wohl bei der Präparation ausgefallen) sind. Da wo die Pagetzellen sehr dicht stehen, erhält man den Eindruck eines Maschenwerkes mit eingesprengten Kernen und Leukocyten. Die Grenzen zwischen Epidermis und Cutis sind hier bisweilen nicht scharf, wegen der starken Infiltration.

Zahlreicher sind in unseren Präparaten Partheen, an welchen die Epidermis auffallend dünn ist, nur aus wenigen Lagen von Zellen besteht, Basal- und Riffzellen, über welchen eine niedrige Hornschicht liegt. An manchen Stellen finden sich in dieser Epidermis nur ganz vereinzelte Pagetzellen, hier meist in den oberflächlichen Schichten, selten in den tiefen. Oft wiederum sind die Pagetzellen reichlicher oder die oberflächlichen Lagen fast nur von solchen Zellen gebildet. Einen besonderen Charakter erhalten aber diese Partheen durch das vollständige Fehlen von Papillen: die Grenze zwischen Epidermis und Cutis verläuft in einer fast geraden Linie.

Ueberall sind die Pagetzellen in unseren Präparaten in den Haarbälgen sehr reichlich, die Drüsen und Drüsengänge sind aber nicht verändert.

Da die entzündlichen Erscheinungen der Cutis, die ihr im ganzen Gebiet der Affection zukommen, auch unter den eben beschriebenen Parthieen stark ausgesprochen sind, selbst da, wo die Epidermis nur ganz wenige Pagetzellen einschliesst, so möchte ich diese Stellen als wieder epidermisirte (points de régénération *Wickham*'s) betrachten.

Diese Veränderungen der Cutis bestehen in einer starken, kleinzelligen Infiltration, die unmittelbar unter der Epidermis meist etwas weniger intensiv ist, als in der etwas tiefern Schicht. Die Infiltrationszone verläuft der Oberfläche der Haut parallel, manchmal als deutliches Band, doch ist die Umgebung der Gefässe auch in den tiefern Schichten stark infiltrirt. Mit Abnahme der Veränderungen der Epidermis nimmt auch die Infiltration der Cutis ab. Die zahlreichen in der Cutis verlaufenden Gefässe sind meist stark dilatirt. Auch wir konnten unter einzelnen stark erkrankten Stellen eine theilweise Verdichtung des Bindegewebes beobachten, seine Bündel verlaufen dichter, gestreckter, der Oberfläche parallel.

Die Auffassung solcher Parthieen, mit relativ wenig Pagetzellen in der Epidermis bei stark entzündlichen Veränderungen in der Cutis, als Stellen einer relativen Heilung scheint mir einleuchtend. Da wo die Pagetzellen an Zahl wieder zunehmen, recidivirte der Krankheitsprocess wieder in der neu gebildeten Epidermis. Dieser Wandel zwischen Ueberhäutung und erneuter Erosion und Ulceration ist ja auch klinisch gerade in unserem Falle sehr in die Augen springend.

Von ganz besonderem Interese ist das carcinomatöse Stadium der Krankheit, das bei genügend langer Dauer der Affection sich immer anschliesst.

Leider stand uns bei dem Falle der Berner dermatologischen Klinik nur ein kleines, am Lebenden excidirtes Hautstück zur Verfügung. Es fand sich darin nur ein Bild, welches für die carcinomatöse Entartung zu sprechen scheint, da der Uebergang der oberflächlichen Hautaffection in typischen Krebs nur von einzelnen Stellen ausgeht.

Dagegen hatte Herr Prof. *Karg* in Zwickau die grosse Güte, uns das Material des von ihm in seiner Arbeit über das Carcinom (8) veröffentlichten Falles zur Verfügung zu stellen.

Hier liess sich sehr schön verfolgen, wie einzelne Interpapillarfortsätze als lange Zapfen, oft wurzelförmig, in's Binde-

gewebe hineinwuchern, in einer Weise, die wohl als krebsig sehr verdächtig ist. Enthält die Epidermis, welche diese Zapfen aussendet, zahlreiche Pagetzellen, so finden wir sie auch in diesen, wie sie überhaupt das Bild der Epidermis wiedergeben. In einzelnen Zapfen sieht man mehr oder weniger deutliche Perlenbildungen. Bisweilen verlieren solche Epithelzapfen ihre Verbindung mit der Epidermis und liegen als Inseln rings im Bindegewebe. Zum Theil erklären sich aber diese Inseln als quer oder schräg getroffene umgebogene Epithelzapfen, deren Umbiegung *Klebs* (29) als bedingt betrachtet durch Zunahme des Widerstandes, den das Bindegewebe der Epitheleinwucherung entgegen setzt.

Ein ganz besonders grosser, mehrfach geknickter und eingeschnürter Epithelzapfen bei *Karg*'s Fall geht von einer Epidermisparthie aus, die sehr stark verdickt ist, aber gar keine Pagetzellen enthält. Die normale Structur der Epidermis ist daselbst gleichwohl verwischt, die Zellen zeigen keine Riffen, sind von unregelmässiger Form und besitzen grosse chromatinreiche Kerne. Hier ist wohl kein Zweifel, dass es sich um Cancroid handelt. Im Gegensatz zu *Wickham*'s Beobachtungen geht es an dieser Stelle einmal, wie erwähnt, von einer Epidermis aus, welcher Pagetzellen fehlen.

In dem Falle der Berner Klinik findet sich, wie oben bemerkt, eine krebsverdächtige Stelle in einer Parthie, die das Bild der Epidermisation zeigt. Die Papillen sind verschwunden, aber in einiger Entfernung von der Epidermis liegt im Bindegewebe der Cutis in der starken Infiltrationszone eine ovale Insel von Epithelzellen, die reichliche Pagetzellen enthält. Die grosse Achse des Ovals steht senkrecht zur Hautoberfläche. Von einer etwa einem Haarbalg entsprechenden Anordnung der Zellen ist nichts zu bemerken. In der Nachbarschaft, aber keineswegs in der Richtung jener Epithelinsel, geht von der Epidermis ein schmaler gebogener Balken von Epithelzellen in die Cutis ab.

In dem Falle *Karg*'s ist der Ausgang des Carcinoms vom Oberflächenepithel sicher, in dem unserigen wenigstens wahrscheinlich, während nach früheren Publicationen neben dieser Entstehungsweise auch wiederholt das gewucherte Epithel der Drüsen und Drüsengänge als Ausgangspunkt des Krebses sich erwiesen hat.

Ueber den Zusammenhang zwischen der oberflächlichen Hautaffection und dem Carcinom wurden im Laufe der Zeit verschiedene

Ansichten entwickelt. *Paget* und *Butlin* fassten die Hautaffection als ein Ekzem auf und erklärten den Uebergang in Carcinom nach dem Gesetz des Locus minoris resistentiae, wobei *Paget* vermuthet, dass es die Zelldegenerationen seien, welche den Krebs nach sich zögen. *Thin,* der mit *Duhring* und *Wile* die Paget-Disease als Krankheit sui generis ansah, hielt den Krebs für das Primäre, der von den Drüsengängen ausgehe (26). Die Dermatitis würde dann erzeugt durch ein reizendes Agens, das sich aus den Canälen auf die Umgebung ergiesse. *Hallopeau* (n. 2) nimmt auch einen primären Krebs an, der dann eine Dermatitis besonderer Art nach sich ziehe, aber nicht in der von *Thin* geäusserten Weise. *Wickham* erblickt das Wesentliche der Affection in der Zellwucherung des Epithels, bedingt durch eine Schädlichkeit, seine vermeintlichen Coccidien, die directen Einfluss auf die spätere Krebsentwicklung habe. Die Mehrzahl der Autoren aber ist nun der Ansicht, die Hautaffection sei nichts anderes als eine ganz oberflächliche Form des Krebses, der lange auf's Epithel beschränkt bleibe und dann erst in späteren Stadien in die tiefern Gewebe durchbreche. Diese Ansicht vertraten z. B. *Mac Call Anderson, Jamieson* (30), *Besnier, Quinquaud, Brocq, Vidal, Karg.*

Dem gegenüber will *Mansuroff* (31) die Paget-Disease mit dem Molluscum contagiosum in eine Linie stellen und die Verschiedenheit der Form nur durch eine Verschiedenheit des Substrats erklären. Die Auffassung der Paget-Disease als oberflächlichste Form des Carcinoms ist aber wohl die einfachste, um das constante Zusammentreffen der oberflächlichen Hautaffectionen mit dem Krebs zu erklären, und die mikroskopischen Befunde stützen sie.

Durch eine solche Einreihung der Paget-Disease unter das Carcinom haben aber die Studien einzelner Zellformen bei dieser Affection und deren Deutung eine grosse Wichtigkeit erlangt. Denn wenn sich wirklich die charakteristischen, stets vorhandenen Pagetzellen als Coccidien erweisen sollten, so läge es natürlich sehr nahe, sie wie *Darier* und *Wickham* als die Ursache der Krankheit anzusehen und die gleichen oder ähnliche Parasiten als die Urheber der Carcinombildung verantwortlich zu machen.

Unserer Beschreibung und Deutung dieser fraglichen Gebilde möchte ich daher einige historische Notizen über die Zellbefunde bei Paget-Disease und gewöhnlichem Carcinom voraussenden, die als Parasiten angesehen wurden.

Nachdem man vorerst erfolglos nach Bakterien geforscht hatte, die eine aetiologische Wichtigkeit für die Entstehung des Carcinoms hätten, führte die Entdeckung sicherer Coccidien als Ursache epithelialer Wucherungen bei Thieren (Coccidium oviforme) dazu, auch für das Carcinom in der Richtung der Protozoen einen Urheber zu suchen.

Bald wurden denn auch diverse Gebilde in Carcinomen beschrieben und mit mehr oder weniger grosser Bestimmtheit als Parasiten gedeutet, von denen ich aber auf diejenigen nicht näher eintreten will, welche sicher verschieden sind von den bei der Paget-Disease beobachteten.

So brauche ich mich nicht mit den glänzenden, stark lichtbrechenden Gebilden zu befassen, die *Thoma* (32) beschrieb, auch nicht mit denen von *Nils Sjöbring* (33), oder den *Russel*'schen Fuchsin-Corpuscles (34).

Gleiche Gebilde wie *Thoma* sah auch *Ramsay Wright* (35) als Parasiten an, daneben hat er auch ähnliche Formen beobachtet, wie sie *Malassez* beschrieb (36). Von allen diesen Gebilden kann aber die parasitäre Natur nicht als sicher angesehen werden nach den Einsprachen, welche von *Klebs* (29), *Karg* (8), *Török* (37 u. 38), *Noeggerath* (39), *Touton*, *Ribbert* (40), *Hansemann* (41) erhoben wurden. Vielmehr glauben es diese Forscher mit Degenerationsproducten zu thun zu haben, zu welcher Ansicht anfänglich auch *Ströbe* (42) neigte in Bezug auf *Thoma*'s Befunde, der später aber wieder die Möglichkeit zugiebt, dass es sich um Parasiten handle. Die Fuchsinkörperchen, die *Russel* den Sprosspilzen zuzuzählen geneigt ist, fand *Karg* in tuberculösen, *Noeggerath* ausser in Carcinomen auch in syphilitischen Affectionen und glaubt sie als Derivate des Kerns betrachten zu dürfen. Auch *Klien* wies sie in nicht carcinomatösen Geweben nach.

Die Gebilde, welche bei der Paget-Disease *Darier* und *Wickham* als Parasiten imponirten, waren schon vorher von *Butlin* 1876 (13) beschrieben, aber anders gedeutet worden. Er erblickt in diesen „grossen Zellen mit körnigem Protoplasma und grossen, gut begrenzten Kernen“ veränderte Epithelzellen. *Wickham* selbst hat sich an *Butlin*'s Abbildungen überzeugt, dass diese Zellen identisch sind mit seinen Psorospermien, ebenso auch die von *Thin* erwähnten und gezeichneten (24 bis 27). Nach letzterem sei ein Theil der Retezellen verschwunden, der übrige zeige Zeichen der De-

generation. eine Vergrösserung des Kerns, Schwund der Kernkörperchen: das Protoplasma sei oedematös, enthalte Vacuolen und einen veränderten Kern, oder eine durch seinen Untergang entstandene Höhle. Auch *Duhring* (28) und *Wile* sprechen nur von grossen runden oder ovalen, theils proliferirenden, theils degenerirenden Retezellen.

Hallopeau hatte wegen der excentrischen Ausbreitung der *Paget*'schen Krankheit schon an eine parasitäre Ursache derselben gedacht, als 1889 *Darier* mit Bestimmtheit die Parasiten in den schon beschriebenen Gebilden erblicken wollte.

Er schildert sie als runde, oft von einer doppelt contourirten Membran umgebene Körper, die sich schon nach einfacher Dissociation von Epithelschuppen zwischen den Epithelzellen und oft in denselben nachweisen lassen. Ihre Grösse wechsle, sei aber meist bedeutender, als die der normalen Epithelzellen, so dass diese durch intracelluläre Parasiten aufgetrieben würden. Bisweilen nähmen sie sehr grosse Dimensionen an. Die Membran enthalte eine körnige, oft mehr oder weniger retrahirte Protoplasmamasse, oder statt einer einzigen zwei oder mehrere Körperchen. Man kann auch von zahlreichen Körnern erfüllte Schalen zu Gesicht bekommen. Die Anwesenheit dieser Gebilde ist constant und charakteristisch für die *Paget*'sche Krankheit, und man findet in den Affectionen, die mit ihr verwechselt werden können, nichts ähnliches.

Diese Körper seien durch die erwähnten Charaktere genügend als Psoropermien oder Coccidien charakterisirt. *Darier* vergleicht sie mit den von ihm bei der Psorospermose folliculaire végétante beschriebenen (43), welche zwar in der Folge noch sehr discutirt wurden.

Darier schildert nun die verschiedenen Entwicklungsstufen seiner Psorospermien von *Paget*'s Krankheit, die mit den Entwicklungsstadien der Coccidien im allgemeinen übereinstimmen sollen:

Als niedrigste Stufe spricht er Protoplasmamassen an, mit oder ohne Kern, die sich von Epithelzellen nur schwer, nur durch das Fehlen von Riffen, unterscheiden.

Dann umgeben sich diese Massen mit einer doppelt contourirten Membran, schliesslich theile sich der Inhalt in zahlreiche Körperchen, wodurch das Bild einer Sporocyste entstehe. Die Parasiten fänden sich nicht nur in der oberflächlichen Epidermis, sondern in geringer Zahl auch in der entzündeten Cutis und hauptsächlich in den Aus-

führungsgängen der Schweiss- und Milchdrüsen. Oft sehe man zellige Elemente, die nicht sicher von Epithelzellen zu unterscheiden seien.

In einem seiner Fälle beobachtete *Darier* noch eine andere Form der Parasiten, grössere Cysten in der Epidermis am Rande einer Ulceration zweiten Grades, deren Durchmesser einen Drittel oder die Hälfte der Höhe des Schleimkörpers beträgt, in dem sie liegen. Sie besitzen eine deutliche Membran und einen körnigen Inhalt, in dem man eine grosse Anzahl ovaler Körperchen unterscheiden kann. Die Epithelzellen um die Cyste sind zurückgestossen und parallel ihrer Oberfläche abgeplattet. Es schien *Darier*, dass diese Cysten, wenn sie durch das Wachsthum der Epidermis auf die Höhe der Hornschicht gekommen waren, ihren Inhalt entleeren, der sich den Granulationen der Krusten beimenge.

Darier zögert nicht, diesen von ihm als Parasiten angesehenen Gebilden eine Rolle bei der Entstehung der Affection beizumessen und will auch ihren Nachweis für die Diagnose verwerthen.

Diese Befunde *Darier*'s wurden von *Wickham* und *Hutchinson* jun. (44) bestätigt und von *Besnier* und *Doyon* (45) in ihrer Uebersetzung von *Kaposi*'s Lehrbuch acceptirt, ebenso von *Hallopeau*, *Malassez*, *Mansuroff* (31) und *Pospeloff* (46).

Allerdings betrachtete *Wickham* die Parasitennatur der von *Darier* als niedrigste Entwicklungsstufe angesehenen Protoplasmamassen, noch nicht als erwiesen, aber als wahrscheinlich, wegen der intracellulären Lage einzelner und wegen ihrer grössern Affinität für Farbstoffe. Die höhern Entwicklungsstufen sind ihm genügend charakterisirt durch:

1. ihre den normalen Zellen überlegene Grösse;
2. ihre runde oder ovale, in der Hornschicht abgeplattete Form;
3. ihre eigene, oft dicke, glänzende, doppelt contourirte Membran ohne Riffen:
4. ihr körniges Protoplasma, dem die Structur dessen, der Malpighi'schen Zellen, fehlt;
5. ihre oft grossen und unregelmässigen Kerne, die manchmal in der Mehrzahl vorhanden sind;
6. ihre grössere Affinität für Farbstoffe;

7. ihre intracelluläre Lage, wobei der Kern der Wirthzelle zur Seite geschoben wird;
8. die centrale Retraction des Protoplasmas, die unter der Einwirkung des Alkohols stattfindet.

Durch diese Retraction entsteht eine helle vacuolenartige Zone unter der Membran, die von den früheren Forschern als Degenerationszeichen aufgefasst worden sei. Die Retraction gehe immer von der Peripherie nach dem Kern; sei sie unvollständig, so hänge die centrale Masse mit der Membran noch durch einige Protoplasmafäden zusammen. *Wickham* misst besonders den Punkten 6 und 7 seiner Beweisführung grosse Bedeutung zu. Für die Auffassung dieser Gebilde als Parasiten spreche ferner, dass ihre hellen Zonen nie, auch nicht bei starker Anhäufung, verschmelzen.

Wickham bespricht auch das weitere Schicksal seiner Psorospermien. Die einen gelangten in die Krusten und Schuppen auf der Oberfläche der Affection, die andern entwickelten sich weiter zu jenen grossen, ovale Körperchen einschliessenden Cysten. Diese platzten dann schliesslich, nachdem sich vorher an der Stelle des Aufbruchs eine Ausbuchtung gebildet hatte, und entleeren ihren Inhalt ebenfalls in die Krusten, wo sie vielleicht zum Theil jene grossen Kerne darstellten, die man darin unterscheiden könne. Durch das Eindringen solcher freigewordenen Körperchen in die lädirte Epidermis entstünden dann, so vermuthet *Wickham*, neue Krankheitsherde, wie die infiltrirten Inseln in der scheinbar gesunden Haut solche darzustellen schienen. Vielleicht würde auch die ursprüngliche Infection so stattfinden, für die aber jedenfalls noch praedisponirende Momente vorausgesetzt werden müssten.

Impfversuche *Wickham*'s auf Nagethiere und sogar sich selbst waren negativ. Dagegen habe *Wickham* bei Züchtungsversuchen auf feuchtem Sande noch nach 16 Tagen die Cysten vollkommen erhalten gesehen, während die übrigen Zellen Macerationserscheinungen zeigten.

Die Auffassung *Darier*'s und *Wickham*'s rief bald einen lebhaften Meinungsaustausch über diese Gebilde hervor, welche theilweise grosse Aehnlichkeit zeigten mit Formen, die auch in typischen Krebsen gesehen worden waren und verschiedene Deutungen erfahren hatten. Ich halte es für nothwendig, auch auf diese Befunde näher einzutreten:

Zum ersten Mal wurden von *Virchow* 1851 (47) solche Gebilde beschrieben, einerseits einfache Hohlräume, die aus vergrösserten und homogen gewordenen Kernen entstanden, anderseits complicirte Gebilde mit einer dicken Membran und einem mehr oder weniger flüssigen Inhalt. Die Wand ist entweder einfach contourirt oder dicker und dann mit doppelter Contour. Oft aber haben ganz grosse Hohlräume eine einfache Contour. Sie berühren, wenn sie eine gewisse Grösse erlangt haben, auf beiden Seiten die Zellwand, was mit ihrer sphärischen Natur zusammenhängt. Diese Hohlräume haben eine besondere Membran. Von dem ersten Erscheinen eines oder mehrerer Hohlräume in einer gewöhnlichen granulirten oder epidermoidalen, mehr glatten Zelle bis zum vollständigen Aufgehen der Zelle in den Hohlraum kommen alle Uebergänge vor. Endlich verschwindet Zelle und Kern und es ist einer der dickwandigen Hohlräume da. Noch ist zu erwähnen, dass, während die Zelle früher immer einen stark körnigen Inhalt hatte, beim Wachsthum der Hohlräume der Inhalt homogener, blasser, die Abgrenzung der Zellmembran von der Inhaltsmasse undeutlicher wird. Da die Kerne in den Zellen, die Hohlräume einschliessen, meist fehlen, so muss man diese als veränderte Kerne ansehen; dafür spricht auch ihre Grösse und die präformirte Membran. Das gelegentliche Vorkommen von Kernen neben den Hohlräumen erklärt sich aus der Multiplicität der Kerne.

Für die parasitäre Natur ähnlicher Gebilde in Carcinomen, die sie beobachteten, traten dann zwei französische Forscher ein, *Malassez* (36) und *Albarran* (48), und sprachen diesen Parasiten eine ätiologische Wichtigkeit zu.

Malassez hatte schon lange vor *Darier*'s Publication solche Gebilde in Carcinomen bemerkt und vermuthete in ihnen Psorospermien, doch fehlte ihm ein sicherer Beweis für diese Auffassung oder für die aetiologische Wichtigkeit dieser Parasiten. Erst bei den solchen Gebilden der Psorospermose folliculaire schienen ihm diese Zweifel gehoben und nun glaubte er aus der Analogie der Formen auch seine früheren Vermuthungen bestätigt.

Albarran beschrieb besonders in Perlen grosse, runde oder ovale Zellen mit körnigem Protoplasma und rundem Kern. Diese Zellen konnten frei oder in einer hyalinen Kapsel zu 1 oder 2 liegen. *Balbiani*, der *Albarran*'s Präparate sah, theilte seine Ansicht, *Michaud* (49) führte die früheren Befunde nur an, ohne

einen Entscheid zu fällen, obwohl er einer parasitären Auffassung des Carcinoms sehr sympathisch gegenüber steht.

Mit den Pagetzellen vielleicht identisch scheinen runde Zelleinschlüsse mit zartgekörntem Protoplasma zu sein, die *Kossinski* 1890 (50) in Krebsgeschwülsten als Physaliphoren beschrieb und mit denen neuerdings *Sawtschenko*'s (51) und *Karotneff*'s (52) Befunde übereinstimmen sollen.

Unentschieden lässt die Frage, ob es sich um Parasiten handle oder nicht, *Siegenbeck van Heukelom* in seinem Vortrag über intracelluläre Gebilde bei Carcinomen 1890 (53). Er erwähnt neben andern grosse, meist kuglige Gebilde, die oft doppelte Contouren zeigen und intracellulär liegen. Ihr protoplasmatischer Inhalt umschliesst oft einen kernartigen Körper, der sich mit Carmin gut färbt. Der Kern der Wirthzelle sei zur Seite gedrückt. Diese Gebilde seien grösser als gewöhnliche Epithelzellen und fänden sich in Cancroiden meist in der Nähe der Epithelzellen. Wenn sie einen oder mehrere Kerne enthalten, sei die Unterscheidung von Epithelzellen schwierig.

Eine Reihe von Forschern aber erklärte die als Parasiten gedeuteten Gebilde als sichere Degenerationsproducte von Zellen oder Zellkernen.

Auf einen solchen Degenerations- oder nekrobiotischen Process führt *Firket* Bilder zurück, welche als Parasiten erscheinen, doch handelt es sich dabei um hyaline, mehr oder weniger abgerundete Massen ohne Kern von der Grösse von Zellen (54). Jedenfalls kann es sich dabei nicht um die scheinbar encystirten Parasiten handeln.

Auch *Borrel* konnte keine Parasiten erblicken, sondern nur Degenerationsformen oder Elemente des Epithels in specieller Entwicklung (55), vergleiche seine Fig. II 3, 5, 6).

Ebenso spricht *Kiener* (56) den beschriebenen Carcinomeinschlüssen die Bedeutung von Parasiten ab. Die als intra- und extracelluläre Sarkode betrachteten Gebilde fand er auch in rein entzündlichen Epithelformationen. Das Protoplasma erleide eine glasige Umwandlung, statt der normalen Keratinisation. Oft umschliesse ein schmaler hyaliner Saum die Zelle oder es lägen mehrere Zellen in einem solchen hyalinen Hof. Die Kerne verwandelten sich bisweilen in unregelmässige, structurlose Chromatinmassen oder atrophirten.

Wenn eine Zelle eines Epithelnestes sehr gross und rund werde, so comprimire sie die benachbarten Zellen, welche dann scheinbar eine Cystenwand um sie bilden. Aber auch Zelleinschlüsse könnten Coccidien vortäuschen, die entstanden seien durch hyaline Entartung einer endogenen Zelle, welche aus einer multinucleären Epithelzelle hervorging. Die Kerne der Zelle würden dabei zur Seite gedrängt. Sporencysten, wie sie beschrieben wurden, konnte *Kiener* nie erblicken.

Eberth (57) erklärt die als Psorospermien aufgefassten Gebilde als veränderte Zellkerne oder Kunstproducte. Auch *Cazin* (58) spricht, wie *Le Dentu* (59), die coccidienartigen Gebilde in den Krebsperlen mit dicker, glänzender Membran als degenerirte Epithelien an, welchen sich benachbarte Zellen dachziegelförmig anlegen. Die aetiologische Bedeutung der *Darier*'schen „Parasiten" für die Entstehung von *Paget*'s Krankheit oder typischem Carcinom wurde ferner noch sehr in Frage gestellt durch Befunde *Pillet*'s von ganz entsprechenden Gebilden in den Thymuskörperchen und der balanopraeputialen Furche Neugeborener (60).

Ribbert (40) kommt nach eingehendem Studium der Einschlüsse im Epithel bei Carcinom ebenfalls zum Resultat, dass degenerative Vorgänge vorliegen und es sich nicht um Parasiten handle. Die fortschreitende Umwandlung lasse sich aus dem Nebeneinander erschliessen. Die intracelluläre Lage der fraglichen Gebilde entstehe durch Einstülpung in eine benachbarte Zelle bis zur völligen Einschachtelung. (*Köster-Steudener*, Arch. f. mik. Anat. Bd. 4.) Die umfassende Zelle kann kugelschalenartig werden oder protoplasmatisch bleiben und sie sei es, welche die doppelte Contour hervorrufe. Die eingeschlossene Zelle verdichte und retrahire sich, wodurch um sie ein Hohlraum, eine Vacuole, entstehe. Die degenerirenden Zellen liessen oft anfänglich noch einen feinen Stachelsaum, resp. eine radiäre Streifung des Randes unterscheiden. Nach und nach könne das Protoplasma und sogar der Kern homogen werden. In anderen Fällen zerfallen sie zu einer feinkörnigen Masse, die der Wand anliegt. Diese Veränderungen können auch an sehr grossen Zellen auftreten. Es können aber auch in den eingeschachtelten Zellen Vacuolen entstehen. In alle diese Hohlräume können dann Leukocyten eindringen.

Hutchinson jun. (44) führte allerdings gegen eine Erklärung der Epitheleinschlüsse bei *Paget*'s Krankheit als degenerirte Zell-

kerne an, dass sich oft ganz in der Nähe normale Kerne finden. Immerhin konnte *Neisser* (61) in den Verhandlungen der deutschen dermat. Gesellschaft 1891 mit Recht behaupten, der Beweis für die Existenz der Psorospermien bei Carcinom und *Paget*'s Krankheit sei noch nicht erbracht.

Als Degeneration des Kerns deutet auch *Noeggerath* (39) die fraglichen Bilder. Es gelang ihm, das bläschenförmige Gebilde zu färben, durch dessen Anschwellung die benachbarten Zellen comprimirt werden und scheinbar einen Mantel bilden um die veränderte Zelle. Durch diese Färbung mit Alauncarmin und dann nach Gram ersah *Noeggerath*, wie der Kern sich in zwei Parthieen differire, von denen die eine bei den meisten Färbungen als Blase erscheine.

Karg (8) befasst sich in seiner Arbeit über das Carcinom eingehend auch mit einem Falle von *Paget*'s Krankheit. Er kommt dabei zu dem Schlusse: „Die vergrösserten Zellen mit dem hellen Protoplasmahof und dem dunkeln Kern sind die ersten Carcinomzellen" und ihr regelloses, aber auf das Epithel beschränktes Wachsthum ist atypisch im Sinne der Carcinomlehre. Die Kerne der Pagetzellen besitzen ein dickfädiges Chromatingerüst, im Gegensatz zu den normalen Epithelzellkernen, und zeigen häufige Mitosen. Der helle Hof entsteht auf Kosten des Protoplasmas. Einen Stachelsaum sah *Karg* bei den erwähnten Zellen nicht. Von der veränderten Epithelzelle bis zum Krebszellnest finden sich alle Uebergänge. Die von *Darier* als Sporocysten beschriebenen Gebilde beobachtete *Karg* in seinem Falle nicht, jedoch auch freie Kerne und Trümmer von Leukocyten. Bei Färbung mit Carbolfuchsin wurden an der Grenze von Cutis und Epidermis spindelförmige und verästelte Zellen mit feiner Körnelung sichtbar, wie *Karg* sie auch in andern Carcinomen nachwies. In der Cutis erwähnt *Karg* dunkle, oft mehrkernige Leukocyten und epitheloide Zellen mit bläschenförmigem Kern. Das späte Uebergreifen des Carcinoms auf die Cutis ist *Karg* geneigt zurückzuführen auf einen Widerstand, den die Leukocyten, die die Lymphspalten ausfüllen, leisten.

Wie die Existenz der *Darier*'schen Parasiten bei *Paget*'s Krankheit, so anerkennt *Karg* auch die übrigen als Krebsparasiten beschriebenen Gebilde nicht als solche.

Diesen Standpunkt nimmt auch *Török* (37) ein, nachdem er die verschiedenen Veränderungen beleuchtet hat, welche Epithelzellen

eingehen können. Er erwähnt dabei auch eine homogene Umwandlung des Protoplasmas, die bisweilen nur rings um den Kern auftritt, das Auftreten von Vacuolen und die Veränderungen des Kernchromatins. Die grossen hellen Zellen bei *Paget*'scher Krankheit stimmten mit Rücksicht auf den Chromatinreichthum und die zahlreichen Mitosen mit den Carcinomzellen überein.

Das bläschenförmige Aussehen beruhe auf einer colliquativen Nekrose. Andere Zellen seien noch stärker gebläht, ihr Protoplasma farblos, das Kernchromatin zu einer körnigen Masse geworden und entweder an eine Seite gedrückt oder im Zellinhalt aufgelöst. Dann platze die Zelle und verschmelze oft mit einer benachbarten zu einer grossen Lacune, die Chromatinkörperchen und weisse Blutkörperchen enthalten könne. Dieses Eindringen weisser Blutkörperchen in absterbende Krebszellen hat schon *Klebs* und *Ströbe* beschrieben.

Durch Verflüssigung einer Reihe benachbarter Epithelzellen entstünden im Epithel helle Gänge und Streifen. Die Retraction des Protoplasmas um den Kern deutet *Török* als Kunstproduct in Folge der Härtung, während er die Granulation des Protoplasmas der Zelle als Imbibitionserscheinung auffasst. Diese Degeneration der grossen Zellen erscheint ihm der Grund der späten Ausbreitung und geringen Malignität des Carcinoms. Nie sah *Török* diese Zellen intracellulär, sondern höchstens in Ausbuchtungen benachbarter Zellen liegen.

Wenn ich nun unseren eigenen Fall mit Rücksicht auf die Gebilde untersuche, die als Parasiten beschrieben wurden, so war es mir unmöglich, etwas als die niedrigste Entwicklungsstufe der *Darier*'schen Coccidien zu deuten. Diese Protoplasmamassen mit oder ohne Kern sollen sich allerdings von Epithelzellen nur durch ihr stärkeres Tinctionsvermögen, das Fehlen der Riffen und ihre intracelluläre Lage unterscheiden, so dass selbst *Wickham* sie noch nicht mit Bestimmtheit als etwas anderes als Epithelzellen anzusehen wagt. Wohl fanden wir stärker gefärbte Zellen, die aber nie intracellulär gelegen waren und die bei dünnen Präparaten (5 μ) meist an einem Theil ihrer Peripherie Riffen zeigten und sich dadurch als jüngere Epithelzellen erwiesen. Waren die Riffen an einzelnen stark tingirten Zellen nicht deutlich, so schien mir dennoch ihre sonstige Uebereinstimmung mit Epithelzellen zu gross, als dass ich es gewagt hätte, sie als etwas anderes anzusehen.

Ich weiss nicht, ob vielleicht *Darier* andere Gebilde, die ich in unseren Präparaten nicht finden konnte, beschrieb als niedrigste Stufe der Coccidien.

Eher könnte man versucht sein, die grossen hellen Zellen, die sich in allen Schichten der Epidermis finden, als etwas Fremdartiges aufzufassen. Wie schon erwähnt, sind diese Gebilde in manchen Parthieen reichlicher, in andern spärlicher. Ihre Grösse ist verschieden, aber meistens der der normalen Epithelzellen überlegen, bisweilen sehr bedeutend. Die hellen Gebilde sind rund oder rundlich, werden aber in den Hornschicht abgeplattet. Der häufig nach der Wand zu verschobene Kern fällt durch seine stärkere Färbung auf. Meist ist dieser Kern rundlich, in anderen Zellen unregelmässig, bisweilen fehlt er (ist wohl ausgefallen), selten konnte man in einer Zelle 2 Kerne unterscheiden. Das Chromatin des Kerns bildet eine dichte Masse. Deutliche Mitosen konnten wir in unseren Präparaten nicht beobachten. Die Kerne dieser Zellen sind ungefähr gleich gross, wie die der normalen Riffzellen, oder etwas grösser. Die stärkere Färbung der Kerne und die hellen Zonen darum sind es, welche schon bei schwacher Vergrösserung sofort in den Präparaten in die Augen springen.

Das Auftreten dieser hellen Gebilde lässt sich sehr schön verfolgen und so nachweisen, wie die Pagetzellen sich aus normalen Epithelzellen entwickeln.

So sehen wir Zellen mit dem vollständigen Charakter der Riffzellen, um deren Kern nur ein kleiner heller Hof oder ein heller Halbmond aufgetreten ist. Wenn sich neben diesen an einer Stelle nicht stärker veränderte Zellen finden, so ist auch die Anordnung der Epidermiszellen noch erhalten. Aber schon an diesen wenig veränderten Zellen ist der Kern reicher an Chromatin. Dann hellt sich die Zelle immer weiter auf, und das unveränderte Protoplasma wird von dem blassen, bläschenförmigen Gebilde zu einem mehr oder weniger breiten Saum zusammengedrängt, der schliesslich als Membran mit einer einfachen oder bisweilen doppelten Contour erscheint. Diese Membran schliesst dann nur noch eine helle Zone und den Kern ein.

Aber auch hier sehen wir an sehr vielen Zellen aus dieser Membran, die der Zelle einen besonderen Charakter verleiht, deutliche Riffen hervorgehen — worauf wir besonderes Gewicht legen —, auch bei sicher nicht intracellulär gelegenen Zellen, so dass die

Riffelung der Pagetzellen selbst bewiesen ist. Nur selten lassen sich die Riffen nicht unterscheiden, am häufigsten dann nicht, wenn die benachbarten Zellen der veränderten sehr dicht anliegen. Die meisten der hellen Zellen liegen deutlich zwischen den benachbarten, diese auseinander drängend und sie oft längs ihrer Oberfläche abplattend. Bisweilen stülpen sie eine benachbarte Zelle ein, wobei der Kern der eingestülpten der veränderten Zelle dicht aufliegt. Es lässt sich dabei nicht sicher entscheiden, ob eine völlige Einschachtelung stattfindet oder nicht, doch scheint es mir nicht unwahrscheinlich. Die Pagetzellen können einander aber auch so nahe liegen, dass sie sich berühren, wobei zwischen ihren Membranen noch die Riffen deutlich sein können, oder aber die Membran der einen Zelle berührt die der anderen direct. Schliesslich können die Membranen an der Berührungsstelle schwinden und dann polycyclische, grosse helle Gebilde entstehen, die mehrere Kerne und Protoplasmamassen enthalten. Findet dieser Process an vielen benachbarten Zellen statt, so erhält man den Eindruck eines unregelmässigen Maschenwerks, in das oft noch Leukocyten einwandern und das unregelmässige Fäden und Klümpchen von Protoplasma einschliesst.

Wenn man nun die helle Parthie der Zelle untersucht, so findet man, dass sie oft ganz von einem hellen feinkörnigen Protoplasma gebildet wird; in anderen Zellen hat sich dieses Protoplasma weiter aufgehellt und erscheint schliesslich ganz homogen. Man hat dabei den Eindruck, als übe die aufgehellte Masse einen positiven Druck aus auf das nicht veränderte Protoplasma und die aus ihm hervorgegangene Membran. Vielleicht beruht ein kleiner Theil der hellen Zone bisweilen auch auf einer Lückenbildung in Folge Retraction des Protoplasmas, wohl bei der Härtung. Oft scheint an der Peripherie der hellen Zone die Aufhellung nicht so weit gegangen zu sein und eine dickere oder dünnere Schicht weniger hellen Plasmas der Membran noch aufzuliegen. Es ist jedoch nicht undenkbar, dass die geringere Helle nur bedingt ist durch die von unten her durchscheinende Zellmembran. Um den Kern herum erhielt sich bisweilen ein schmaler Mantel körnigen Protoplasmas, der mit der Membran öfter durch einzelne körnige Protoplasmafäden verbunden war.

Sporencystenartige Bilder haben wir nie beobachtet, dagegen wiederholt Perlenbildungen, indem um eine veränderte

Zelle sich die benachbarten schalenförmig und dachziegelartig anlegen.

Wie *Karg*, sahen auch wir in der Cutis, da wo die Grenze nach dem Epithel undeutlich geworden ist, epitheloide Zellen neben den Rundzellen und vereinzelte Pagetzellen.

Nach unseren Untersuchungen können auch wir die grossen hellen Zellen nicht als Coccidien auffassen, sondern glauben es mit einem Degenerationsprocess von Epithelzellen zu thun zu haben. Wir stützen uns bei dieser Behauptung darauf, dass zwischen den normalen Epithelzellen und diesen typischen Pagetzellen eine ununterbrochene Kette von Uebergängen besteht. Von besonderer Bedeutung für unsere Auffassung ist uns der Nachweis von Riffen an vielen, sogar fast allen diesen Zellen. Da, wo mehrere Zellen neben einander die Umwandlung zeigen, ist am deutlichsten die Abwesenheit weiterer Zellkerne zu constatiren und damit sicher, dass die Membran und der oft noch mehr oder weniger breite Protoplasmasaum mit Riffen der nämlichen Zelle, wie der stark gefärbte Kern angehören. Die Entstehung der runden cystenartigen Formen ohne Riffen aus diesen Zellen aber lässt sich leicht verfolgen. Die öfter intracelluläre Lage solcher Zellen möchten auch wir mit *Ribbert, Karg* und *Török* als Einschachtelung auffassen. Ueber die helle Zone innerhalb der Membran theilen wir die Ansicht *Karg*'s und *Török*'s, dass sie durch eine degenerative Veränderung des Protoplasmas entstehe, über deren Charakter wir uns aber nicht aussprechen können, doch sind wir geneigt, an Veränderungen zu denken, wie sie *Kiener* und *Török* beschrieben, da Säurefuchsin nie die Färbung hyaliner Massen gab. Die centrale Retraction des Protoplasmas halten auch wir für ein Kunstproduct der Härtung in Alkohol, bei den in Osmiumsäure gehärteten Präparaten fand sie sich nur ganz ausnahmsweise.

Da wir uns genöthigt sehen, die helle Parthie zum Plasma zu rechnen wegen der Art ihres Auftretens und weil der Kern sich nicht verändert, ausser dass er chromatinreicher wird, so müssen wir auch annehmen, dass die von *Virchow* beschriebenen, aber hauptsächlich durch Umwandlung des Kerns entstandenen Degenerationsformen in typischem Krebs mit den Pagetzellen nicht identisch seien, so viele Aehnlichkeiten auch bestehen.

Auch mit dem von *Ribbert* (40) in Fig. 2 veranschaulichten Degenerationsprocess in Carcinomen stimmt die Entstehung der

Pagetzellen nicht überein, da bei letzteren der helle Theil zur Zelle gehört und nicht ein eigentlicher Hof ist.

Leider konnten wir die von *Noeggerath* angewandte Färbung nicht vornehmen, welche ja ein Hervorgehen des blasenförmigen Gebildes aus dem Kern deutlich machen soll, da wir nur noch mit Osmiumsäure behandeltes Material zur Verfügung hatten, welches die Boraxcarminfärbung nicht annahm. Es war mir aber aus *Noeggerath*'s Arbeit nicht klar, ob er bei gewöhnlichem Krebs oder bei *Paget*'s Krankheit diese Untersuchung ausführte.

Zu verschiedenen Malen beobachteten wir Verschmelzung der hellen Zonen benachbarter Pagetzellen, wie sie schon *Török* und *Karg* erwähnen. Dadurch fällt auch das von *Wickham* für die Parasitennatur dieser Gebilde angeführte Charakteristicum weg, dass die hellen Zonen nie verschmelzen.

In dem grossen Chromatinreichthum des Kerns stimmen die Pagetzellen mit Carcinomzellen überein *(Karg)*, jedoch begleiten solche Veränderungen des Chromatinreichthums auch sonstige rein degenerative Processe in Zellen (Mittheilung von Herrn Prof. *Langhans*. *Török)*.

Allerdings spricht die atypische Wucherung des Epithels bei der Paget-Disease sehr für die Zugehörigkeit dieses Krankheitsprocesses zum Carcinom. Wenn dabei *Török* in der Degeneration, der die Krebszellen bei *Paget*'s Krankheit anheimfallen, den Grund vermuthet, wesshalb die carcinomatöse Wucherung so lange auf's Epithel beschränkt bleibe und erst so spät bösartig in die übrigen Gewebe übergreife, so scheint mir diese Hypothese viel für sich zu haben. Sicherlich geht der Parallelismus zwischen der Häufigkeit der Pagetzellen und der Tendenz zur malignen Einwucherung des Epithels in das Bindegewebe nicht so weit, wie *Wickham* glaubte, da wir eine typische beginnende Krebsbildung bemerkten, die von einer Stelle ausging, an welcher die Epidermis gar keine Pagetzellen einschloss.

Wieso sich *Wickham* genöthigt sieht, zur Erklärung des Wiederauftretens von Pagetzellen in den epidermisirten Hautpartieen eine parasitäre Theorie heranzuziehen, ist mir nicht klar, denn ebenso gut kann bei einem andern Krankheitsprocess, auf nicht parasitärer Basis, eine Abstossung der kranken Epidermis und eine relative Heilung zu Stande kommen, dann aber können die neugebildeten Zellen den gleichen pathologischen Einflüssen

und den daraus resultirenden Veränderungen wieder unterliegen. Wohl hat die centrifugale Ausbreitung der oberflächlichen Hautaffection und das Auftreten neuer Herde in der Nachbarschaft des alten eine grosse Aehnlichkeit mit dem, was man bei verschiedenen parasitären Hautaffectionen zu sehen gewohnt ist und auch bei typischem Hautcarcinom oft beobachtet, aber diese Facta zwingen noch nicht absolut, die Ursache der Krankheit *Paget*'s in einem Parasiten zu suchen.

Auch haben bis jetzt die Impfversuche bei *Paget*'s Krankheit (*Wickham*), aber auch beim gewöhnlichen Carcinom (*Klebs* 29. *Ballance* und *Shattock* 62) nicht positive Resultate ergeben. Die gelungenen Transplantationen von Carcinomen, wie sie *Hanau* (63) und am Menschen z. B. *Hahn* (64) ausführten, sind auch noch kein Beweis für die parasitäre Aetiologie des Krebses. Wenn die Vertheidiger der „Coccidien" bei *Paget*'s Krankheit die Analogie mit den „Parasiten" bei Molluscum contagiosum und der Psorospermose folliculaire végétante anführen, so mag man sich erinnern, dass auch diese „Parasiten" sich noch lange nicht allgemeine Anerkennung verschafft haben. (*Török* 37. 38, *Petersen* 65, *Boeck* 66, *Hansemann* 41, etc.).

So muss auch ich die Auffassung der grossen hellen Gebilde mit stark gefärbtem Kern und deutlicher, oft doppelt contourirter Membran bei *Paget*'s Krankheit als Parasiten entschieden zurückweisen und kann sie nur als degenerirte Epithelzellen ansehen.

Zum Schlusse sei mir noch gestattet, Herrn Prof. Dr. *Lesser* meinen verbindlichsten Dank auszusprechen für seine gütige Anregung und Förderung bei dieser Arbeit. Auch Herrn Prof. Dr. *Langhans*, der die Güte hatte, meine Präparate anzusehen, schulde ich vielen Dank. Auch er konnte in den Pagetzellen nur veränderte Epithelzellen erblicken, nicht Parasiten.

Ebenso hat Herr Prof. Dr. *Karg* mich sehr zu Dank verpflichtet durch die gütige Zusendung von Material seines 1892 publicirten Falles von *Paget*'s Krankheit.

Nachtrag.

Während des Druckes dieser Arbeit wurde noch ein zweiter Fall von *Paget*'s Krankheit in der Klinik des Herrn Prof. Dr. *Lesser* beobachtet und lasse ich hier in aller Kürze die Krankengeschichte folgen.

Frau St . . . . ., Katharina, $48^3/_4$ Jahre alt, aus Saanen, wurde der Klinik von Herrn Dr. *Teuscher* zugewiesen und am 22. October 1894 aufgenommen. In der Familie der Patientin sind Erkrankungen an Krebs angeblich nicht vorgekommen. Patientin hat keine besondern Krankheiten durchgemacht, litt besonders an den Folgen von vier schweren Entbindungen. Die erste Entbindung war vor 19 Jahren, die vorletzte vor $11^1/_2$ und die letzte vor 6 Jahren. Patientin hat wegen Mangel an Milch und „zu kleinen Warzen" keines der Kinder gesäugt. Einige Monate nach der vorletzten Geburt bemerkte Patientin eine kleine Kruste auf der linken Mamilla, die Kruste fiel ab und zu ab, darunter war eine wenig eiternde Fläche. So blieb es 2—3 Jahre, die eiternde Stelle heilte, trotzdem Patientin dieselbe stets sehr rein hielt, nicht zu und war immer recht schmerzhaft. Dann begann der Herd sich zu vergrössern, nahm den ganzen Warzenhof ein und breitete sich langsam aus. Patientin hatte stets heftiges Jucken und bei Berührung der erkrankten Stellen auch Schmerzen. In den letzten 2 Jahren ist die Affection rascher fortgeschritten. Alle angewendeten Behandlungen blieben ohne Erfolg, auch bei einem Aufenthalt im Ausser-Krankenhause vom Mai bis Juli 1892 wurde eine Heilung nicht erzielt. Die während dieses Spitalaufenthaltes aufgenommene Abbildung und Beschreibung der Krankheit zeigt, dass dieselbe damals die gleichen Charaktere darbot wie heute, nur die Ausdehnung war eine geringere.

Die Affection bot die typischen Charaktere von *Paget*'s Krankheit dar, eine ausführliche Schilderung darf wohl unterlassen werden. In typischster Weise zeigten sich die mannigfach gestalteten hellen „Inseln", welche durch überhäutete oder mit weiss-

lichen, grützeartigen Epidermismassen bedeckte Stellen gebildet wurden, zwischen ihnen die „Canäle“ von erodirter, feuchter, hell oder lebhaft roth erscheinender Haut. Die Grenze gegen die gesunde Haut ist ganz scharf, nach aussen convexe Linien zeigend, fast überall ein feines, $^1/_2$—1 mm breites Epidermiskräuschen tragend. Die Brustwarze ist retrahirt, der Warzenhof nur durch eine lebhafter rothe Farbe von der Umgebung unterscheidbar. Die grössten Durchmesser des im Ganzen ziemlich gleichmässig rundlichen Herdes betragen 15—16 cm (gegen 9 cm im Jahre 1892). Die ganze erkrankte Stelle ist mässig infiltrirt, stärkere partielle Infiltrationen oder Knotenbildungen sind nicht nachweisbar. In der linken Achselhöhle fühlt man eine ziemlich grosse, auf Druck schmerzhafte Drüse, welche schon seit Jahren bestehen soll. — Besondere Veränderungen an den inneren Organen nicht nachweisbar. Patientin ist klein, mager, sieht sehr anämisch aus, Hämoglobingehalt 40 %. Urin eiweissfrei.

In diesem Falle war bei dem noch nicht zu vorgeschrittenen Alter der Patientin die Exstirpation dringend indicirt und wurde Patientin zur Vornahme der Operation der Klinik des Herrn Prof. *Kocher* überwiesen.

Litteratur.

1. * **Sir James Paget.** On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. Saint-Bartholomew's Hospital reports. 1874.
2. **L. Wickham.** Maladie de la peau dite maladie de Paget. Paris G. Masson. 1890.
3. **Couillaud** und **Darier.** Société de Dermatol. et de Syphiligraph. Sitzung vom 1. Juni 1893.
4. **Dubois-Havenith.** La Policlinique 1893. N° 5.
5. **Bowlly.** Med. chir. Soc. 1890.
6. **Macallun.** Canadian med. Practitioner. 1891.
7. **O'Neill Henry.** Report of a case of Paget Disease of the right nipple. The Britical Journal. 1891. April 18. p. 846.
8. **Karg.** Ueber das Carcinom. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 34. 1892.
9. **Tarnowsky.** IV. Congress russischer Aerzte. Ref. Monatshefte für praktische Dermatologie. Bd. XII. No. 7. 1891.
10. **Pick F. J.** Ueber die Befunde von Psorospermien in einem Falle von Paget'scher Krankheit. Prager medic. Wochenschrift. 1891. 24. IV.
11. * **R. Crocker.** Affection of the scrotum ressembling Paget's Disease of the nipple. Pathol. Society of London. Sitzungen vom 6. und 10. Nov. 1888.
12. * **R. W. Forrest.** Mitgetheilt der Glascow Pathol. and Clinical Society. 10. Mai 1880.
13. * **H. Trentham Butlin.** On the minute anatomy of two breasts, the areola of which had been the seat of long standing eczema. Med. Chir. trans. Vol. LIX. p. 107. 1866.
14. * — On the minute anatomy of two cases of carcinoma of the breast preceded by eczema of the nipple and areola. Med. chir. trans. Vol. LX. p. 153.
15. * **Savory.** British med. Journ. 15. Dec. 1877.
16. * **G. Lawson.** A case of cancer of the breast following long standing eczema of the nipple. Histologische Untersuchung von Thin. Clinical Society transactions. London. Vol. XIII. p. 37. 1880.

Anmerkung. Die mit * bezeichneten Arbeiten sind in Wickham's Monographie (2) referirt und ausgezogen.

17. * **H. Morris.** On two cases of carcinoma of the breast preceded by so-called eczema of the nipple and areola. Roy. Med. and Chir. Society. Sitzung 9. Dec. 1879. Med. chir. trans. Vol, LXIII. 1880. p. 37.

18. * — On a case of epithelioma of the neck, following a patch of chronic skin disease. Med. chir. trans. 25. Mai 1880.

19. * **Mac Call Anderson.** Note on Paget's Disease of the nipple. Glascow. Med. Journal. October 1883.

20. * **L. Duhring.** Deux cas de maladie de Paget du mamelon. The American Journ. of the Med. Sciences. p. 116. Juni 1883.

21. * **L. Brocq.** Analyse critique de la maladie de Paget. Annales de Dermatolog. 25. Nov. 1883.

22. * **J. Darier.** Sur une nouvelle forme de psorospermose ou maladie de Paget. Société de biologie. 13. April 1889. Bulletin medic. 17. April 1889.

23. * **Porter.** Boston Med. and Surg. Journal. Mai 1872.

24. * **G. Thin.** Eczema of the nipple and cancer of the breast. British med. Journal. 24. Januar 1880.

25. * — Malignant papillary dermatitis of the niple and the breast tumours with which it is found associated. British med. Journal. 1881. p. 760 u. 798.

26. * On the connection between disease of the nipple and areola and tumours of the breast. Trans. of the Path. Soc. of London. 1881. p. 218.

27. * **Schweinitz.** Medical News. 9. Febr. 1884.

28. * **Duhring** und **Wile.** On the pathology of Paget's Disease of the nipple. The Amer. Journ. of the Med. Sciences. Juli 1884.

29. **Klebs.** Ueber das Wesen und die Erkennung der Carcinombildung. Deutsche med. Wochenschrift. 1890. 24, 25, 32.

30. * **Jamieson.** Diseases of the skin. 1889.

31. **Mansuroff.** Ueber die Psorospermose der Haut. das Molluscum und die Paget'sche Erkrankung der Brustdrüse. IV. Congress russischer Aerzte zum Andenken Pirogoff's in Moskau, Ref. Monatshefte für praktische Dermatologie. 1891. Bd. 12. No. 7.

32. **Thoma.** Fortschritte der Medicin. 1889. S. 413.

33. **Nils Sjöbring.** Centralblatt für allgemeine Pathologie von Ziegler. 1890. S. 704. Fortschritte der Medicin. 1890. No. 14.

34. **Russel.** An adress on a characteristic organism of cancer. British Med. Journ. 1890. No. 1563.

35. **Ramsay Wright.** The pathogenic Sporozoa. Toronto. 1890. (Ref. in 8.)

36. **Malassez.** Sur les nouvelles psorospermoses chez l'homme. Arch. de med. experim. Vol. II. 1890.

37. **Török.** Die protozoenartigen Gebilde des Carcinoms und der Paget'schen Krankheit. Monatshefte für prakt. Dermatol. Bd. XV. No. 4. Bd. XVI. No. 5.

38. — II. Internationaler dermatologischer Congress in Wien. Ref. Monatshefte für prakt. Dermatol. Bd. XV. p. 396.

39. **Noeggerath.** Beiträge zur Structur und Entwicklung des Carcinoms. Wiesbaden. 1892.

40. **Ribbert.** Ueber Einschlüsse in Epithelien bei Carcinom. Deutsche med. Wochenschrift. 1891. No. 42.

41. **Hansemann. D.** Kritische Bemerkungen über die Aetiologie der Carcinome. Berliner Klinische Wochenschrift. 1894. No. 1.

42. **Ströbe.** Ziegler's Beiträge. Bd. XI. Januar 1891.

43. **Darier.** Une forme de psorospermose cutanée diagnostiquée acné cornée ou acné sébacée concrète. Soc. de Biologie. 30. März 1889. Sem. méd. 1889. p. 101.

44. * **J. Hutchinson jun.** Paget's Disease of nipple with Psorospermiae. Path. Soc. of London. 18. März 1890.

45. **Kaposi.** Pathologie et traitement des maladies de la peau. Traduction avec notes et additions par E. Besnier et Adr. Doyon. 1891. Paris. p. 658.

46. **Pospeloff A. J.** Die gegenwärtigen Anschauungen über die Bedeutung der Coccidien in den Hautkrankheiten. IV. Congress russischer Aerzte 1891 in Moskau. Ref. Monatshefte für prakt. Dermatol. Bd. XII. 1891. p. 328.

47. **Virchow.** Ueber die endogene Zellenbildung bei Krebs. Archiv für path. Anat. Bd. III. S. 197. 1851. (Ref. n. 39.)

48. **Albarran.** Sur les tumeurs epitheliales contenant des Psorospermies. Sem. médic. 1889. No. 13.

49. **Michaud.** De la contagion de cancer. Sem. médic. 1889. Nr. 24.

50. **Kossinski.** Ueber Physaliphoren in Krebsgeschwülsten (russisch). Warschau. 1890. Cit. n. 37.

51. **Podwyssozki** und **Sawtschenko.** Ueber Parasitismus bei Carcinomen. Centralbl. für Bakteriol. u. Parasitenkunde. Bd. XI. 1892.

52. **Karotneff.** Protozoen als Krankheitserreger. 1. Heft. Untersuchungen über den Parasitismus des Carcinoms. Berlin. 1893. Nicht erhältlich. Cit. nach 41.

53. **Siegenbeck van Heukelom.** Ueber intracelluläre Gebilde bei Carcinom. X. intern. Congress in Berlin. Centralbl. f. allgem. Path. von Ziegler. 1890. S. 704.

54. **Firket.** Ueber eigenthümliche Veränderungen der Epidermis u. s. w. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie. 1890. No. 20.

55. **Borrel.** Sur la signification des figures décrites comme coccidiesdes épitheliomes. Arch. de Méd. exper. Vol. II. 1890.

56. **Kiener.** X. internat. Congress in Berlin. Sect. f. Pathol. u. pathol. Anatomie. Ref. nach 39 und 37.

57. **Eberth.** Fortschritte der Medicin. 1890. Bd. VIII. S. 657.

58. **Cazin.** Les sporozoaires. II. Sem. Médic. 1891. p. 354.

59. **Le Dentu.** V. französ. Chirurgen-Congress. Sitzung v. 3. April 1891. Sem. Médic. 1891. p. 150.

60. **Pillet.** Sur quelques formes de dégénérescences épitheliales rappelant les coccidies. Tribune méd. 1891. p. 360.

61. **Neisser.** II. internat. dermatol. Congress in Wien. Ref. Monatshefte f. prakt. Dermatol. Bd. XV. No. 8.

62. **Shattock** und **Ballance.** British med. Journal. No. 1576. 1891. Ref. nach 8.

63. **Hanau.** Fortschritte der Medicin. 1889. No. 9.

64. **Hahn.** Berliner klinische Wochenschrift. 1888. No. 21. Ref. Vierteljahresschrift für Dermatol. 1888. p. 825.

65. **Petersen.** Ueber die sogenannten Psorospermien der Darier'schen Krankheit. Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde. Bd. XIV. No. 15. 1893.

66. **Boeck.** II. internat. dermatol. Congress in Wien. Ref. Monatshefte für prakt. Dermatol. Bd. XV. No. 8.